

Sommario

A Aspetti generali delle tecnologie farmaceutiche

CAPITOLO 1

Farmaci e forme farmaceutiche

Paolo Colombo, Elena Vidale

1.1	Farmaci e forme farmaceutiche	3
1.2	Glossario	4
1.3	Forme farmaceutiche e vie di somministrazione	5
1.4	Cenni di sviluppo di prodotti farmaceutici	6
1.5	Proprietà intellettuali	6

CAPITOLO 2

Farmacopee

Luisa Montanari, Paola Minghetti, Francesco Cilurzo

2.1	Evoluzione storica	8
2.2	Ruolo della Farmacopea nell'inquadramento tecnico-regolamentare della qualità dei medicinali	10
2.3	La Farmacopea Europea	11
2.3.1	Ottava edizione	12
2.3.2	La procedura di certificazione	15
2.4	La Farmacopea Ufficiale Italiana (FU)	15
2.4.1	L'elaborazione della FU	15
2.4.2	Dodicesima edizione	15
2.5	United States Pharmacopoeia – National Formulary (USP-NF)	18
2.6	La Farmacopea Internazionale (Ph.Int.)	19
2.7	Il processo di armonizzazione	20
2.8	Altri testi di consultazione	21

CAPITOLO 3

Metrologia

Flavio Forni

3.1	Sistema Internazionale delle unità di misura	22
3.1.1	Unità anglosassoni	24
3.2	La determinazione di una grandezza	24
3.2.1	Metodi per la determinazione in farmacia di piccole quantità di sostanze solide	25
3.2.2	Metodi per la determinazione in farmacia di sostanze liquide	25

CAPITOLO 4

Cenni di statistica

Luca Palugan

4.1	Indagine statistica	27
4.2	Dati statistici	28
4.3	Rappresentazione grafica dei dati	29
4.4	Elaborazione dei dati: indici di sintesi	29
4.4.1	Indici di tendenza o di posizione centrale	30
4.5	Indici di dispersione o di variabilità	32
4.6	Distribuzione gaussiana	35
4.7	Accuratezza e precisione	36
4.8	Verifica delle ipotesi	36
4.9	Intervallo di confidenza	37
4.10	Confronto tra due medie	39
4.10.1	Test t per due campioni dipendenti (dati appaiati)	40
4.10.2	Test t per due campioni indipendenti (dati non appaiati)	40

4.11	Analisi della varianza	41			
4.11.1	ANOVA a un criterio di classificazione (completamente randomizzata)	41			
4.11.2	Confronto tra ANOVA con due trattamenti e test t per due campioni indipendenti	42			
			4.11.3	ANOVA a due criteri di classificazione (blocchi randomizzati)	42
			4.12	Regressione lineare	43
			4.12.1	Significatività della retta di regressione	45
			4.12.2	Limiti di confidenza di retta e intercetta	45

B Operazioni tecnologiche di base

CAPITOLO 5

Macinazione

Paolo Giunchedi

5.1	Meccanismi nel processo di macinazione	50
5.2	Proprietà dei materiali che influenzano la macinazione	51
5.3	Energia coinvolta nel processo di macinazione	52
5.4	Meccanismi della macinazione	52
5.5	Apparecchiature per la macinazione	53

CAPITOLO 6

Miscelazione

Lorenzo Rodriguez, Nadia Passerini

6.1	Miscelazione di polveri	58
6.2	Forze e meccanismi di miscelazione	59
6.3	Demiscelazione o segregazione	60
6.4	Apparecchiature per la miscelazione dei solidi	61
6.5	Miscelazione di piccole quantità di polveri in farmacia	62
6.6	Miscelazione di liquidi	62
6.7	Miscelazione di semisolidi	64

CAPITOLO 7

Filtrazione

Alessandra Rossi

7.1	Teoria	66
7.2	Elementi filtranti	67
	7.2.1 Filtri di profondità	68
	7.2.2 Filtri di superficie	68
	7.2.3 Filtri a membrana	69
7.3	Processi di filtrazione	70
	7.3.1 Osmosi inversa	70

7.3.2	Ultrafiltrazione e dialisi	71
7.3.3	Decantazione e chiarificazione	71
7.3.4	Filtrazione dell'aria	73
7.3.5	Filtrazione in farmacia	73

CAPITOLO 8

Essiccamento

Paola Maffei, Giancarlo Ceschel

8.1	Teoria dell'essiccamento	74
8.2	Umidità di un solido	74
8.3	Contenuto d'umidità all'equilibrio	75
8.4	Diagramma psicrometrico	75
8.5	Metodi per misurare l'umidità dell'aria	77
8.6	Profilo d'essiccamento	77
8.7	Essiccatori	79
	8.7.1 Essiccatori a letto statico	80
	8.7.2 Essiccatore a letto fluido	81
	8.7.3 Essiccatore sotto vuoto	82
	8.7.4 Essiccatore a microonde	82
	8.7.5 Essiccatore a spruzzo (<i>spray dryer</i>)	83
8.8	Liofilizzazione	84
	8.8.1 Schema generale delle operazioni relative al processo di liofilizzazione	85
	8.8.2 Schema di un impianto di liofilizzazione	86
	8.8.3 Ciclo di liofilizzazione	87
	8.8.4 Conclusioni	88

CAPITOLO 9

Sterilizzazione

Enzo Lencioni, Elena Vidale, Pietro Bisiacchi

9.1	Livello di assicurazione di sterilità (LAS)	89
9.2	Glossario	90
9.3	Contaminazione	90
9.4	Metodi di sterilizzazione	91

9.4.1	Processi fisici di sterilizzazione	92
	Box 9.1 Applicazione del concetto F_0 alla sterilizzazione con vapore di preparazioni acquose iniettabili come riportato in Farmacopea Europea	92
9.5	Efficacia dei processi di sterilizzazione	95
9.6	Sterilizzazione mediante radiazioni ionizzanti	96
9.6.1	Raggi ultravioletti	96
9.6.2	Radiazioni ionizzanti	96
9.7	Sterilizzazione per filtrazione	97
9.8	Processi asettici	97
9.9	Processi chimici di sterilizzazione	98
9.9.1	Sterilizzazione con gas	98
9.9.2	Disinfezione delle superfici	98
	Box 9.2 L'ossido di etilene	99

CAPITOLO 10

Distillazione

Giancarlo Ceschel, Simone Lombardi Borgia

10.1	Miscela costituita da un solo componente liquido	100
10.1.1	Produzione di acqua per uso farmaceutico	101
10.2	Miscela costituita da liquidi miscibili	102
10.2.1	Miscela azeotropiche	104
10.2.3	Metodi di distillazione per miscele di liquidi miscibili	104
10.3	Miscela costituita da liquidi immiscibili	110
10.3.1	Distillazione in corrente di vapore	110
10.4	Distillazione in farmacia	112

C Progettazione e sviluppo dei medicinali

CAPITOLO 11

Biofarmaceutica

Carla Caramella, Anna Fadda, Silvia Rossi, Maria Cristina Bonferoni, Franca Ferrari, Giuseppina Sandri

11.1	Sistema LADME e scopo della biofarmaceutica	115
11.1.1	Sistema LADME	115
11.1.2	Scopo della biofarmaceutica	115
11.2	Assorbimento del farmaco	116
11.2.1	Passaggio dei farmaci attraverso le barriere biologiche	116
11.2.2	Vie di somministrazione e fattori che influenzano l'assorbimento	121
11.2.3	Metodi per valutare l'assorbimento gastrointestinale dei farmaci	137
11.3	Biodisponibilità e bioequivalenza con cenni di farmacocinetica	144
11.3.1	Elementi di farmacocinetica	144
11.3.2	Biodisponibilità	145
11.3.3	Biodisponibilità assoluta e relativa	148
11.3.4	Bioequivalenza	150

CAPITOLO 12

Componenti delle preparazioni farmaceutiche – Eccipienti

Enea Menegatti, Angelo Scatturin, Fabrizio Bortolotti, Alessandro Dalpiaz

12.1	Origini e fonti degli eccipienti	156
12.2	Requisiti e classificazione degli eccipienti	156
12.3	Purezza e stabilità	158

CAPITOLO 13

Confezionamento dei medicinali – Materiali e tipologie

Bruno Michele Colombo, Ivano Morlacchi, Fabio Sonvico

13.1	Materiali di confezionamento	161
13.1.1	Vetro	161
13.1.2	Materie plastiche, resine naturali e sintetiche	162
13.1.3	Metalli	165
13.1.4	Materiali accoppiati	166
13.2	Contenitori dei prodotti farmaceutici	167
13.2.1	Contenitori primari o immediati	167
13.2.2	Contenitori secondari	172

CAPITOLO 14

Sviluppo farmaceutico Parte A – Preformulazione

Giampiero Bettinetti, Milena Sorrenti

14.1	Proprietà fisico-chimiche	175
14.1.1	Solubilità	175

14.1.2	Dissoluzione	178
14.1.3	Coefficiente di ripartizione	179
14.1.4	Costante di dissociazione	180
14.2	Proprietà fisiche delle sostanze farmaceutiche solide	180
14.2.1	Proprietà dei cristalli	180
14.2.2	Habitus cristallino	182
14.2.3	Polimorfismo	182
14.2.4	Solvatomorfismo o pseudopolimorfismo	183
14.2.5	Amorfismo	183
14.2.6	Caratteristiche termiche	183
14.2.7	Caratteristiche strutturali	184
14.2.8	Produzione e caratterizzazione di particelle fini	185
14.2.9	Proprietà fisiche e meccaniche delle polveri	186
14.3	Stabilità chimica	186
14.3.1	Temperatura	186
14.3.2	pH della soluzione	186
14.3.3	Forza ionica	187
14.3.4	Cosolvente	187
14.4	Studi di compatibilità	188
14.5	Indagini biofarmaceutiche	188
14.5.1	Permeabilità	189
14.5.2	Assorbimento gastrointestinale	189
14.5.3	Effetto di primo passaggio	190
14.5.4	Legame alle proteine	190

CAPITOLO 15

Sviluppo farmaceutico Parte B – Formulazione farmaceutica

Paolo Colombo, Dimitri Rekkas

15.1	Componenti del preparato farmaceutico	192
15.1.1	Principio attivo: compatibilità	192
15.1.2	Caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo	192
15.2	Eccipienti e componenti non attivi	193
15.2.1	Scelta degli eccipienti	193
15.2.2	Qualità e quantità degli eccipienti	193
15.2.3	Nuovi eccipienti	194
15.3	Prodotti formulati: considerazioni generali	194
15.3.1	Sovradosaggio	194
15.4	Parametri fisico-chimici o tecnologici delle preparazioni	195

15.4.1	Confezionamento	195
15.4.2	Procedimento di fabbricazione	196
Box 15.1	Tecniche di ottimizzazione della formulazione farmaceutica	197
	<i>Dimitri Rekkas</i>	

CAPITOLO 16

Stabilità, stabilizzazione e conservazione dei medicinali

Giovanni Puglisi, Rosario Pignatello, Massimo Fresta

16.1	Aspetti generali	200
16.1.1	Il concetto di stabilità e conservazione nelle diverse farmacopee	200
16.2	Aspetti normativi ed etico-professionali legati alla corretta conservazione dei medicinali	201
16.2.1	La responsabilità del farmacista nella corretta conservazione dei medicinali	202
16.3	Le principali cause di degradazione dei medicinali	202
16.3.1	La decomposizione chimica dei prodotti farmaceutici	203
16.4	Cinetica delle reazioni di decomposizione in soluzione	212
16.5	Stabilità delle forme farmaceutiche	213
16.6	Previsione di stabilità di un farmaco e di un medicinale	214
16.6.1	Test di stabilità in condizioni normali	214
16.6.2	Test di stabilità accelerati	215
16.7	Conservazione e stabilizzazione delle preparazioni magistrali	218
16.8	Norme per la corretta conservazione dei medicinali	219
16.8.1	Controllo della temperatura	219
16.8.2	Controllo dell'umidità	219
16.8.3	Controllo della luce	219
16.8.4	Altri interventi per aumentare la stabilità dei medicinali	220
16.8.5	Scelta del contenitore	220
16.9	Cinetica delle reazioni di degradazione	220
16.9.1	Velocità e ordine di una reazione	221
16.9.2	Determinazione dell'ordine delle reazioni	223
16.9.3	Reazioni complesse	224
16.9.4	Fattori che influenzano la velocità di reazione	225

D Preparazioni farmaceutiche

D1 Principi chimico-fisici e tecnologici delle preparazioni farmaceutiche

CAPITOLO 17

Polveri

Ruggero Bettini, Stefano Cagnani, Mariella Artusi

17.1 Proprietà fondamentali e derivate delle polveri	232
17.1.1 Dimensioni delle particelle e distribuzione dimensionale	233
17.1.2 Diametro medio statistico	233
17.1.3 Distribuzione in numero e in peso	238
17.1.4 Numero di particelle per unità di peso (N)	239
17.1.5 Forma delle particelle e area superficiale specifica	244
17.1.6 Metodi per determinare l'area superficiale specifica di una polvere	246
17.2 Proprietà derivate delle polveri	247

CAPITOLO 18

Compresse

Paolo Colombo, Sara Nicoli

18.1 Preparazione delle compresse	251
18.1.1 Comprimitrici alternative	251
18.1.2 Comprimitrici rotative	253
18.1.3 Produzione di compresse multistrato	255
18.1.4 Depolverizzazione	255
18.2 Eccipienti per le compresse	255
18.3 La compressione diretta	260
18.4 Proprietà delle compresse e controlli	260
18.4.1 Aspetto: forma, dimensioni e colore	260
18.4.2 Uniformità di peso e uniformità di contenuto	261
18.4.3 Resistenza alla rottura e friabilità	261
18.4.4 Porosità	262
18.4.5 Tempo di disaggregazione	262
Box 18.1 Fisica della compressione	263
<i>Paolo Colombo</i>	
18.4.6 Velocità di dissoluzione	266
18.4.7 Conservabilità e controllo della carica microbica	267

18.5 Difetti delle compresse	268
18.5.1 Peso non costante	268
18.5.2 Decalottaggio e laminazione	268

CAPITOLO 19

Capsule

Pier Luigi Catellani, Gaia Colombo, Fabrizio Bortolotti, Enea Meneghetti

19.1 Capsule rigide	269
19.1.1 Produzione industriale degli involucri (capsule vuote)	270
19.1.2 Riempimento industriale	271
19.1.3 Riempimento di capsule rigide in farmacia	273
19.2 Capsule molli	273
19.2.1 Produzione e riempimento	274
19.3 Altre capsule	274
19.3.1 Capsule a rilascio modificato	274
19.3.2 Capsule gastroresistenti	274
19.3.3 Cialdini	275
19.4 Saggi	275
19.5 Conservazione	276

CAPITOLO 20

Granulati

Paolo Giunchedi, Elisabetta Gavini

20.1 Saggi	278
20.2 Caratteristiche tecnologiche dei granulati per il loro sviluppo galenico	279
20.3 Processo di granulazione	280
20.3.1 Miscelazione	280
20.3.2 Granulazione vera e propria	281
20.3.3 Granulatori ad alta velocità	284
20.3.4 Essiccamento	285
20.4 Granulatore a letto fluido	285
20.5 Estrusione/sferonizzazione	286
20.6 Granulazione per fusione	286

CAPITOLO 21

Pellets

Lucia Zema, Andrea Gazzaniga

21.1 Formazione di pellets	288
21.1.1 Forze di legame	289

21.1.2	Meccanismi elementari di formazione/ingrossamento	290
21.2	Tecniche di preparazione di pellets	291
21.2.1	Tecniche di agglomerazione per agitazione: pallottizzazione e granulazione	291
21.2.2	Tecniche di agglomerazione per compattazione: compressione ed estrusione/sferonizzazione	293
21.2.3	Tecniche di stratificazione	294
21.2.4	Tecniche di globulazione	295
21.3	Aspetti formulativi	295
21.4	Caratterizzazione e controlli	296

CAPITOLO 22

Pastiglie, confetti e altre preparazioni

Maurizio Cini

22.1	Pastiglie	298
22.2	Confetti	298
22.3	Cachet	299
22.4	Gomme da masticare medicate	300

CAPITOLO 23

Forme farmaceutiche rivestite

Matteo Cerea, Carlo Vecchio

23.1	Confettatura	302
23.2	Rivestimento con film	304
23.2.1	Tipi di rivestimenti con film	305
23.2.2	Eccipienti usati per il rivestimento con film	306
23.3	Meccanismi di formazione del film di rivestimento	309
23.3.1	Formazione di film da soluzioni polimeriche	309
23.3.2	Formazione di film da dispersioni polimeriche (lattici e pseudolattici)	310
23.4	Apparecchiature per il rivestimento	311
23.4.1	Bassine	312
23.4.2	Apparecchiature a letto fluido	314
23.5	Principali variabili del processo di filmatura	317
23.6	Problemi nel processo di filmatura	318
23.7	Tecniche di rivestimento alternative	319
23.7.1	Rivestimento per doppia compressione	319
23.7.2	Rivestimento per fusione	320

23.7.3	Tecniche di rivestimento per stratificazione di polveri	320
23.7.4	Microincapsulazione	323

CAPITOLO 24

Suppositori e ovuli

Enrico Ragazzi

24.1	Definizione di supposte	325
24.1.1	Eccipienti	325
24.1.2	Preparazione delle supposte	327
24.1.3	Calcolo della quantità di eccipiente per supposta	328
24.1.4	Saggi	330
24.2	Ovuli	331

CAPITOLO 25

Preparazioni liquide

Franca Pavanetto, Paola Perugini

25.1	Le soluzioni	332
25.1.1	Proprietà delle soluzioni	333
25.1.2	Determinazione della solubilità di elettroliti organici in soluzione acquosa	340
25.1.3	Soluzioni di gas in liquidi	342
25.1.4	Soluzioni come forme farmaceutiche	342
25.1.5	Preparazione delle soluzioni	343
25.1.6	Preparazioni liquide per uso orale (<i>preparationes liquidiae perorales</i>)	344
25.2	Sistemi dispersi	347
25.2.1	I sistemi colloidali	348
25.2.2	Proprietà elettriche delle interfacce	350
25.2.3	Solubilizzazione	351
25.2.4	Stabilità dei colloidi	352
25.2.5	Colloidi protettori	353
25.2.6	Applicazioni farmaceutiche	353
25.3	Sospensioni	353
25.3.1	Bagnabilità delle particelle	354
25.3.2	Sedimentazione	355
25.3.3	Energia libera di superficie	355
25.3.4	Ingrossamento delle particelle	355
25.3.5	Flocculazione e deflocculazione	356
25.3.6	Formulazione delle sospensioni	358
25.3.7	Preparazione delle sospensioni	358
25.3.8	Biodisponibilità di farmaci in sospensione	359
25.3.9	Controlli sulle sospensioni	359
25.4	Emulsioni	360

25.4.1	Tipi di emulsioni	361
25.4.2	Stabilità delle emulsioni	363
25.4.3	Saggi accelerati di stabilità	364
25.4.4	Preparazione delle emulsioni	365
25.4.5	Preparazione su scala industriale	365
24.5.6	Controlli sulle emulsioni	366

CAPITOLO 26**Preparazioni semisolide**

*Mariarosa Gasco, Eugenia Carlotti, Roberta Cavalli,
Marina Gallarate, Elena Ugazio*

26.1	Preparazioni semisolide per applicazione cutanea	367
26.1.1	Unguenti	367
26.1.2	Creme	369
Box 26.1	Tensioattivi	371
	<i>Franco Alhaique</i>	
26.1.3	Gel	374
26.1.4	Paste	377
26.1.5	Cataplasmi	378
26.1.6	Impiastri medicati	378
26.1.7	Altre forme di dosaggio semisolide	378
26.1.8	Produzione	378
26.1.9	Controlli	380
Box 26.2	Principi di reologia	383
	<i>Roberta Cavalli</i>	

CAPITOLO 27**Preparazioni iniettabili sterili**

Enzo Lencioni, Pietro Bisiacchi

27.1	Componenti dei preparati sterili	387
27.1.1	Solventi	387
27.1.2	Principi attivi	388
27.1.3	Sostanze ausiliarie	388
27.2	Caratteristiche dei preparati iniettabili	389
27.2.1	Pirogeni	389
27.2.2	Sterilità	389
27.2.3	Assenza di contaminazione particellare	390
27.3	Volume estraibile	391
27.4	Procedimento di preparazione	391
27.4.1	Locali	391
27.4.2	Apparecchiature	393
27.4.3	Personale	394
27.4.4	Macchinario	394
27.4.5	Contenitori primari e relativi accessori	394

D2 Le vie di somministrazione con formulazioni di riferimento**CAPITOLO 28****Preparazioni orali**

Anna Maria Fadda, Chiara Sinico

28.1	Preparazioni solide	397
28.1.1	Polveri	397
28.1.2	Granulati	398
28.1.3	Capsule	399
28.1.4	Cialdini	403
28.1.5	Compresse	403
28.1.6	Gomme da masticare medicate	407
28.2	Preparazioni oromucosali	407
28.2.1	Pastiglie, paste e tavolette	407
28.3	Preparazioni liquide	409
28.3.1	Soluzioni, emulsioni e sospensioni per uso orale	409
28.4	Preparazioni semisolide	420
28.4.1	Paste	420
28.4.2	Geli	420

CAPITOLO 29**Preparazioni dermiche e transdermiche**

Patrizia Santi

29.1	Funzioni delle preparazioni dermiche e transdermiche	423
29.1.1	Struttura della pelle	423
29.2	Assorbimento percutaneo dei farmaci	426
29.2.1	Cinetiche di permeazione dei farmaci attraverso la pelle	427
29.2.2	Fattori che influenzano l'assorbimento percutaneo di farmaci	428
29.3	Somministrazione dermica e transdermica	429
29.3.1	Studio dell'assorbimento dei farmaci	430
29.4	Forme farmaceutiche dermatologiche	430
29.4.1	Preparazioni solide	431
29.4.2	Preparazioni liquide	433
29.4.3	Preparazioni semisolide per applicazione cutanea	434
29.5	Cerotti transdermici	442

CAPITOLO 30**Preparazioni oftalmiche**

*Susi Burgalassi, Patrizia Chetoni, Daniela Monti,
Marco Fabrizio Saettone*

30.1	Produzione	446
30.2	Principali classi di farmaci oftalmici	447
30.3	Cenni di anatomia e fisiologia oculare	447
30.4	Preparazioni liquide (colliri)	453
30.4.1	Il pH delle formulazioni oftalmiche	454
30.4.2	L'isotonia dei colliri	455
30.4.3	Gli agenti conservanti	455
30.4.4	Gli agenti viscosizzanti	456
30.4.5	Il confezionamento dei colliri	456
30.5	Bagni oculari	457
30.6	Polveri per colliri e per bagni oculari	458
30.7	Preparazioni semisolide	458
30.8	Sistemi gelificanti <i>in situ</i>	459
30.9	Inseriti oftalmici	459

CAPITOLO 31**Preparazioni auricolari**

*Susi Burgalassi, Patrizia Chetoni, Daniela Monti,
Marco Fabrizio Saettone*

31.1	Cenni di anatomia e fisiologia	462
31.2	Patologie dell'orecchio esterno e medio	462
31.2.1	Malattie dell'orecchio esterno	462
31.2.2	Malattie dell'orecchio medio	463
31.3	Forme farmaceutiche auricolari	463
31.4	Preparazioni liquide	463
31.4.1	Gocce e spray auricolari	463
31.4.2	Lavaggi auricolari	464
31.5	Preparazioni semisolide	464
31.6	Preparazioni solide	464
31.7	Etichette	464
31.8	Saggi	464

CAPITOLO 32**Preparazioni nasali**

Colombo Paolo, Mariella Artusi, Gaia Colombo

32.1	Cavità nasale: cenni di anatomia e fisiologia	465
32.2	Somministrazione nasale di farmaci	467
32.3	Aerosol nasale: definizione	468
32.4	Assorbimento dei principi attivi attraverso la mucosa nasale	468
32.4.1	Deposizione e sito di deposizione	469

32.4.2	Assorbimento transmucoale	469
32.4.3	Studio dell'assorbimento attraverso la mucosa nasale	470
32.4.4	Cinetiche di permeazione	471
32.5	Dispositivi per la somministrazione delle preparazioni nasali	471
32.5.1	Dispositivi per la somministrazione delle preparazioni nasali liquide	471
32.5.2	Sistemi per la somministrazione delle preparazioni nasali solide	472
32.6	Preparazioni nasali: classificazione	474
32.7	Preparazioni nasali liquide	474
32.8	Forme farmaceutiche nasali semisolide	478
32.9	Lavaggi nasali	478
32.10	Bastoncini nasali	478
32.11	Polveri nasali	478

CAPITOLO 33**Preparazioni inalatorie**

Paolo Colombo, Daniela Cocconi, Francesca Buttini

33.1	I polmoni	480
33.1.1	Anatomia e fisiologia	480
33.2	Biofarmaceutica inalatoria	482
33.2.1	Dimensione delle particelle	482
33.2.2	Densità	483
33.2.3	Forma	483
33.2.4	Igroscopticità	483
33.3	Studi di deposizione	483
33.4	Dispositivi inalatori	484
33.4.1	I nebulizzatori	484
33.4.2	Inalatori dosati pressurizzati o <i>Metered Dose Inhaler</i>	485
33.4.3	Inalatori a polvere secca o <i>Dry Powder Inhaler</i>	486
33.5	Preparazioni per inalazione (<i>Inhalanda</i>)	487
33.6	Preparazioni liquide per inalazione	488
33.6.1	Preparazioni destinate a essere vaporizzate	488
33.6.2	Preparazioni liquide per nebulizzazioni	489
33.6.3	Preparazioni pressurizzate con dosatore per inalazione	490
33.7	Polveri per inalazione	491

CAPITOLO 34**Preparazioni rettali e vaginali**

Enrico Ragazzi

34.1	Preparazioni rettali	493
34.1.1	Altre preparazioni rettali	493
34.1.2	Assorbimento e trasporto del farmaco attraverso il retto	494
34.1.3	Disponibilità del farmaco da supposte	494
34.2	Preparazioni vaginali	498
34.2.1	Altre preparazioni vaginali	499
34.2.2	Assorbimento e trasporto del farmaco	499

D3 Preparazioni farmaceutiche a rilascio controllato

CAPITOLO 35

Forme farmaceutiche a rilascio modificato

Franco Alhaique, Carlo Rossi

CAPITOLO 36

Equazioni di trasporto

Maurizio Ricci

36.1	Principi generali della diffusione	509
36.2	Legge di Fick e diffusione in “stato stazionario”	510
36.3	Diffusione libera o in “stato non stazionario”	511
Box 36.1	Sistemi di rilascio osmotici	512
	<i>Paolo Colombo, Andrea Gazzaniga</i>	
36.4	Diffusibilità in diversi mezzi di diffusione	514
36.4.1	Sistemi macroporosi	515
36.4.2	Sistemi microporosi	515
36.4.3	Sistemi non porosi	515
Box 36.2	Sistemi orali per il rilascio ritardato di farmaci	516
	<i>Alessandra Maroni, Maria Dorly Del Curto</i>	
36.5	Solubilità e coefficiente di ripartizione	518
36.5.1	Diffusione nei polimeri idratati	518
36.6	Sistemi controllati dalla diffusione	519
36.6.1	Sistemi a <i>reservoir</i>	519
36.6.2	Sistemi monolitici	520

Box 36.3	Sistemi orali per il rilascio di farmaci al colon	523
	<i>Alessandra Maroni, Anastasia Foppoli</i>	

CAPITOLO 37

Materiali per il controllo del rilascio

Paolo Caliceti

37.1	Polimeri	525
37.2	Siliconi	528
37.3	Polivinilcloruro	532
37.4	Polietilene vinilacetato	533
37.5	Poliesteri	534
37.6	Poliammidi	537
37.7	Cellulose	538
37.8	Poliuretani	539
37.9	Poliacrilati	540
37.10	Idrogeli tridimensionali	542

CAPITOLO 38

Vettori microparticellari e nanoparticellari

Maurizio Ricci

38.1	Microparticelle	545
38.1.1	Campi di applicazione	546
38.1.2	Metodi di preparazione	547
38.2	Liposomi	555
38.2.1	Meccanismo di formazione dei liposomi	556
38.2.2	Transizioni di fase termotropiche	556
38.2.3	Classificazione dei liposomi	559
38.2.4	Aspetti tecnologici della preparazione dei liposomi	560
38.2.5	Stabilità dei liposomi	560
38.2.6	Interazione liposomi-cellule	563
38.2.7	Vie di somministrazione e applicazioni terapeutiche dei liposomi	564
38.3	Nanoparticelle	567
38.3.1	Vie di somministrazione, distribuzione corporea e destino <i>in vivo</i>	567
38.3.2	Considerazioni tossicologiche	569
38.3.3	Metodi di preparazione	569
38.3.4	Caratterizzazione delle nanoparticelle	573
38.3.5	Applicazioni terapeutiche	574

E Altre preparazioni farmaceutiche e dispositivi medici

CAPITOLO 39

Preparati da droghe vegetali

Giuliano Grandolini, Maria Cristina Tiralti

39.1 Preparazione della droga	578
39.2 Forme farmaceutiche fitoterapiche	578
39.2.1 Polveri	579
39.2.2 Soluzioni estrattive	579
39.2.3 Sospensione integrale di pianta fresca	585
39.2.4 Succhi vegetali	585
39.2.5 Macerati glicerici (gemmoderivati)	586
39.2.6 Essenze (oli essenziali)	586
39.2.7 Idrolati (acque distillate aromatiche)	587
39.3 Aromatizzazione e conservazione delle preparazioni	587

CAPITOLO 40

Preparazioni omeopatiche

Franca Pavanetto

40.1 Materie prime, veicoli e materiali di partenza	589
40.2 Tinture madri e macerati glicerici	590
40.3 Diluizioni e dinamizzazioni	592
40.3.1 Metodi di diluizione	592
40.4 Impregnazione e supporti inerti	594
40.5 Forme farmaceutiche	595
40.6 Bioterapici	596
40.7 Controlli	596
40.8 Cenni di legislazione	596

CAPITOLO 41

Vaccini, sieri, immunoglobuline e anticorpi monoclonali

Luigi Cattell, Paola Milla

41.1 Vaccini	598
41.1.1 Vaccini batterici	598
41.1.2 Anatossine batteriche	598
41.1.3 Vaccini virali	598
41.1.4 Produzione, controllo e conservazione dei vaccini	599

41.1.5 Conservazione ed etichettatura dei vaccini	599
41.1.6 Tipi di vaccini batterici	600
41.1.7 Vaccini antivirali	600
41.1.8 Anatossine	601
41.1.9 Polisaccaridi	601
41.1.10 Vaccini proteici ricombinanti	602
41.1.11 Vaccini basati su virus viventi ricombinanti	602
41.1.12 Vaccini anti-idiotipici	602
41.1.13 Vaccini polipeptidici	603
41.1.14 Vaccini genici	604
41.1.15 Vaccini liposomiali	605
41.2 Sieri (sierimmuni)	606
41.2.1 Produzione dei sieri	606
41.2.2 Stabilità ed etichettatura dei sieri	606
41.2.3 Applicazioni dei sierimmuni	607
41.3 Immunoglobuline	607
41.3.1 Immunoglobuline descritte dalla Farmacopea	609
41.3.2 Immunoglobulina umana intramuscolare e per endovena	609
41.3.3 Immunoglobuline in terapia	610
41.3.4 Formulazione delle immunoglobuline terapeutiche per via endovena e per via sottocutanea	612
41.3.5 Applicazioni diagnostiche degli anticorpi	617

CAPITOLO 42

Radiofarmaci

Luigi Cattell, Paola Milla

42.1 Elementi di radiochimica	627
42.1.1 Emissione di particelle	627
42.2 Radiofarmaci	629
42.2.1 Controlli di qualità	629
Box 42.1 Spettrometria gamma	630
42.3 Conservazione ed etichettatura	631
42.4 Radiofarmaci utilizzati nella diagnostica	632
42.4.1 Radiofarmaci contenenti tecnezio (^{99m} Tc)	633
42.4.2 Radiofarmaci iodurati	634
42.4.3 Radionuclidi indio (¹¹¹ In)	635

42.4.4	Radiofarmaci con gallio (⁶⁷ Ga)	635
42.4.5	Radiofarmaci con cromo (⁵¹ Cr)	635
42.4.6	Radiofarmaci a tallio (²⁰¹ Tl)	635
42.4.7	Radiofarmaci a xenon (¹³³ Xe)	635
42.4.8	Acqua triziata (³ H) per preparazione iniettabile	635
42.5	Radiofarmaci utilizzati in terapia	636
42.6	Anticorpi monoclonali radioattivi nella diagnosi	636
42.6.1	Marcatura diretta e indiretta degli anticorpi	637
42.7	Anticorpi monoclonali radiomarcati utilizzati nella terapia	637
42.8	Radiofarmaci utilizzati per la PET	638
42.9	Esempi di radiofarmaci presenti nelle Farmacopoe	639

CAPITOLO 43**Medicinali veterinari***Tiziana Modena, Elisabetta Ferro*

43.1	Via di somministrazione orale	647
43.1.1	Forme farmaceutiche orali	649
43.2	Via di somministrazione intramammaria	650
43.2.1	Medicinali per uso intramammario	651
43.3	Via di somministrazione cutanea	651
43.3.1	Preparati ad azione locale	652
43.3.2	Preparati ad azione sistemica	652

CAPITOLO 44**Dispositivi medici***Paola Minghetti, Antonella Casiraghi***F Normativa e organizzazione della produzione****CAPITOLO 45****Norme su sicurezza-ambiente***Ivo Caldera*

45.1	Normative vigenti per la sicurezza	659
45.2	Responsabilità e norme di legge	661
45.3	Rischi fisico-meccanici	662
45.4	Sostanze pericolose	664
45.5	Agenti cancerogeni	666
45.6	Agenti biologici	666
45.7	Dispositivi di protezione individuale (DPI)	668
45.8	Rischi sui posti di lavoro	668
45.9	Movimentazione manuale dei carichi	670
45.10	Posti di lavoro a videoterminale	671
45.11	Prevenzione degli incendi	671
45.12	Ambiente esterno	672

CAPITOLO 46**Norme di Buona Fabbricazione***Bruno Michele Colombo, Luigi Tagliapietra, Marco Adami, Alessandro Regola*

46.1	Produzione e controllo dei medicinali	673
46.1.1	Il concetto di qualità nell'industria farmaceutica dallo sviluppo alla produzione	673
46.1.2	Il Sistema della Qualità Farmaceutica (<i>Pharmaceutical Quality System, PQS</i>)	682
46.2	Considerazioni conclusive	696

CAPITOLO 47**Norme di Buona Preparazione***Paola Minghetti, Francesco Cilurzo, Antonella Casiraghi*

47.1	Aspetti generali	698
47.1.1	Sistema di Assicurazione di Qualità	699
47.1.2	Personale	699
47.1.3	Laboratorio e attrezzature	699
47.1.4	Materie prime	700
47.1.5	Operazioni di preparazione	701
47.1.6	Controllo di qualità	701
47.1.7	Confezionamento ed etichettatura	702
47.1.8	Stabilità del preparato	702
47.1.9	Contratti esterni	703
47.1.10	Aspetti microbiologici dei preparati	703

APPENDICE 1**Farmacoeconomia**

705

*Lorenzo Giovanni Mantovani***Indice analitico**

711